

**PCT**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 409/14, A61K 31/40, C07D 417/14	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/13767 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. April 1997 (17.04.97)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/04293</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 2. Oktober 1996 (02.10.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: A 1669/95 9. Oktober 1995 (09.10.95) AT</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CHEMISCH PHARMAZEUTISCHE FORSCHUNGSGESELLSCHAFT MBH [AT/AT]; St. Peterstrasse 25, A-4020 Linz (AT).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BINDER, Dieter [AT/AT]; Sieveringerstrasse 207, A-1190 Wien (AT). WEINBERGER, Josef [AT/AT]; Johann-Bauerstrasse 22/2, A-2632 Wimpassing (AT). PYERIN, Michael [AT/AT]; Römerweg 4, A-2345 Brunn am Gebirge (AT). DOSTL, Manfred [AT/AT]; Sölling 31, A-3251 Purgstall (AT).</p> <p>(74) Anwalt: MATTHEWS, Derek, Peter; Frank B. Dehn & Co., 179 Queen Victoria Street, London EC4V 4EL (GB).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>	

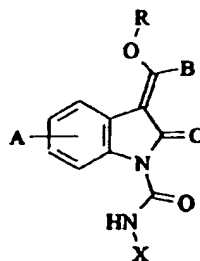
REST AVAILABLE COPY

(54) Title: HETEROCYCLICALLY-SUBSTITUTED 1-INDOLE CARBOXAMIDES AS CYCLO-OXYGENASE-2 INHIBITORS

(54) Bezeichnung: HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE 1-INDOLCARBOXAMIDE ALS CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOREN

(57) Abstract

The invention concerns novel heterocyclically-substituted 1-indole carboxamides of general formula (I) in which: A means a mono or polycyclic 5 to 12-member heteroaryl group with 1 to 4 heteroatoms such as O, S or N which can optionally be substituted by lower alkyl, perfluoro lower alkyl, lower alkoxy, halogen or nitro; B means a mono or polycyclic 5 to 12-member aryl or heteroaryl group with 1 to 4 heteroatoms such as O, S or N which can optionally be substituted by lower alkyl, perfluoro lower alkyl, lower alkoxy, halogen or nitro; X means hydrogen or a mono or polycyclic 5 to 12-member aryl or heteroaryl group with 1 to 4 heteroatoms such as O, S or N which can optionally be substituted by lower alkyl, perfluoro lower alkyl, lower alkoxy, halogen or nitro; and R means hydrogen, (a), in which R₁ means lower alkyl and R₂ means lower alkyl, aryl or -OR₃ with R₃ meaning lower alkyl, cycloalkyl with 4 to 8 carbon atoms or aryl. The invention further concerns their pharmaceutically acceptable salts, a process for preparing these substances and their use.



(I)

(57) Zusammenfassung

Neue heterocyclisch substituierte 1-Indolcarboxamide der allgemeinen Formel (I), worin: A einen mono- oder polycyclischen 5-12-gliedrigen Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N bedeutet, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Nitro substituiert sein kann; B einen mono- oder polycyclischen 5-12-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Acetyl, Niederalkoxycarbonyl, Methylsulfonyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sein kann; X Wasserstoff oder einen mono- oder polycyclischen 5-12-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Nitro substituiert sein kann; R Wasserstoff, (a), worin R₁ Niederalkyl und R₂ Niederalkyl, Aryl oder -OR₃ mit R₃ Niederalkyl, Cycloalkyl mit 4-8 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeuten; sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE 1-INDOLCARBOXAMIDE ALS CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOREN

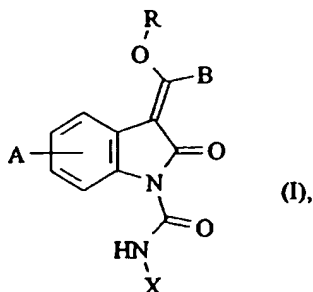
Die Erfindung betrifft neue therapeutisch wertvolle heterocyclisch substituierte 1-
5 Indolcarboxamide.

Aus US 4,721.712 und US 4,725.616 sind substituierte Indolcarboxamide mit antiinflammato-
rischen und/oder analgetischen Eigenschaften bekannt.

Diese Verbindungen hemmen die Bildung von Prostaglandinen durch Hemmung von Enzymen
10 im menschlichen Arachidonsäure-Stoffwechsel, insbesondere durch Hemmung des Enzyms
Cyclooxygenase (COX). Ein erst vor kurzem entdecktes Enzym des menschlichen Arachidon-
säure-Stoffwechsels ist das Enzym Cyclooxygenase II (COX-2). (Proc. Natl. Acad. Sci. USA,
89, 7384, 1992). COX-2 wird durch Cytokine oder Endotoxine induziert. Die Entdeckung die-
ses induzierbaren Enzyms, das in Entzündungsprozessen eine entscheidende Rolle spielt, eröff-
15 net die Möglichkeit selektiv wirksame Verbindungen mit antiinflammatorischer Wirkung zu
suchen, die den Entzündungsprozeß wirksamer hemmen ohne andere Prostaglandin-regulierte
Prozesse zu beeinflussen und dabei weniger und weniger schwere Nebenwirkungen aufweisen.

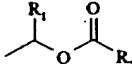
Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung neuer entzündungshemmen-
20 der Verbindungen, die selektiv Cyclooxygenase II (COX-2) hemmen, und daher weniger und
weniger schwere unerwünschte Nebenwirkungen aufweisen.

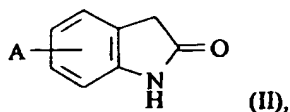
Gegenstand der Erfindung sind daher neue heterocyclisch substituierte 1- Indolcarboxamide der
Formel I



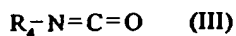
25

worin:

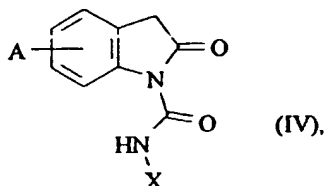
- A einen mono- oder polycyclischen 5-12 gliedrigen Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N bedeutet, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Nitro substituiert sein kann;
- B einen mono- oder polycyclischen 5-12 gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Acetyl, Niederalkoxycarbonyl, Methylsulfonyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sein kann;
- 5 X Wasserstoff oder einen mono- oder polycyclischen 5-12 gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Nitro substituiert sein kann;
- 10 R Wasserstoff, , worin R₁ Niederalkyl und R₂ Niederalkyl, Aryl oder -OR₃ mit R₃ Niederalkyl, Cycloalkyl mit 4-8 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeuten; sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.
- 15 Der oben verwendete Ausdruck "Aryl" kann beispielsweise Phenyl, Naphthyl, u.ä. und der Ausdruck "Heteroaryl" kann beispielsweise Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyranyl, Thiopyranyl, Benzo[b]furyl, Benzo[b]thienyl, Chinoliny, iso-Chinoliny und dergleichen bedeuten.
- 20 Der oben verwendete Ausdruck "Niederalkyl" bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl.
- Der oben verwendete Ausdruck "Niederalkoxy" bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propoxy, n-, i- und t-Butoxy.
- 25 Der oben verwendete Ausdruck "Niederalkylthio" bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthiorest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio, n-, i- und t-Butylthio.
- Der oben verwendete Ausdruck "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.
- 30 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel



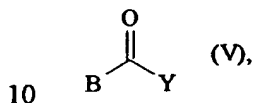
worin A obige Bedeutung hat, mit Verbindungen der allgemeinen Formel



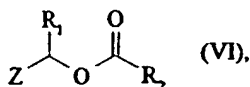
- 5 umgesetzt, worin R_4 mit Ausnahme von H dieselbe Bedeutung wie X hat, für den Fall $X=H$ jedoch Trichloracetyl oder Chlorsulfonyl bedeutet, und in diesem Fall die genannte Schutzgruppe abspaltet. Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel



werden mit Verbindungen der allgemeinen Formel



- 10 worin B obige Bedeutung hat und Y Chlor, Brom oder 2-Imidazolyl bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit $R_1 = H$ umgesetzt und in ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze überführt oder mit Verbindungen der allgemeinen Formel



- 15 worin Z Chlor oder Brom bedeutet und R_1 und R_2 obige Bedeutung haben, zu den

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit $R =$ umgesetzt.

Die erfindungsgemäßen Umsetzungen werden am besten so durchgeführt, daß man

- A) die Verbindung der allgemeinen Formel (II) in einem inerten Lösungsmittel, wie Diethylether, THF, Dioxan, Benzol, Toluol, usw. löst, mit 1-1.5 Äquivalenten der Verbindung der allgemeinen Formel (III) versetzt und zwischen 1 und 5 Stunden bei 20°C bis 110°C rührt, oder
- 20 B) die Verbindung der allgemeinen Formel (III) insitu durch Erhitzen der entsprechenden Carbonsäureazide in den oben angeführten Lösungsmitteln herstellt, mit der Verbindung der allgemeinen Formel (II) versetzt und wie oben umsetzt.

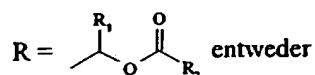
Die erhaltene Verbindung wird für den Fall R_4 = Trichloracetyl oder Chlorsulfonyl

B) in Wasser suspendiert, wenn R_4 = Trichloracetyl mit 0.5 bis 2 Volumanteilen Essigsäure oder dgl. versetzt, und zwischen 15 Minuten und 3 Stunden bei mindestens 70°C gerührt.

Die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (IV) wird

- 5 C) in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Aceton, Dioxan, DMF, HMPA usw. bei 0°C mit 2-3 Äquivalenten N,N-Dimethyl-4-pyridinamin und 1-1.5 Äquivalenten der Verbindung der allgemeinen Formel (V) versetzt und zwischen 15 Minuten und 3 Stunden gerührt.

Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden für den Fall



- 10 D) in einem inerten Lösungsmittel, wie Aceton, DMF, DMSO oder HMPA mit mindestens einem Äquivalent einer Base, wie NaH, Natriumtrimethylsilanolat u.ä. bei Raumtemperatur umgesetzt und 1-100 Stunden bei 0-150°C mit mindestens einem Äquivalent einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI) gerührt oder

- E) in einem basischen Lösungsmittel wie Triethylamin, Pyridin, Chinolin u.ä., mit mindestens
15 einem Äquivalent einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI) 1-100 Stunden bei 0-150°C gerührt.

Die bei dieser Umsetzung erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit R = Wasserstoff sind saure Verbindungen und können auf übliche Weise mit anorganischen

- 20 oder organischen Basen in ihre pharmazeutisch verträglichen Salze überführt werden.

Die Salzbildung kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man die Verbindungen der Formel (I) in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Wasser, einem niederen aliphatischen Alkohol, THF, Dioxan, Benzol, Diethylether, DMF oder DMSO löst, eine äquivalente Menge der gewünschten Base zusetzt, für eine gute Durchmischung sorgt und nach beendeter Salzbildung
25 das Lösungsmittel im Vakuum abzieht. Gegebenenfalls können die Salze nach der Isolierung umkristallisiert werden.

- Pharmazeutisch verwendbare Salze sind z.B. Metallsalze, insbesondere Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalze, wie Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze. Andere pharmazeutische Salze sind beispielsweise leicht kristallisierende Ammoniumsalze. Letztere leiten sich
30 ab von Ammoniak oder von organischen Aminen, z.B. Mono-, Di- oder Tri-nieder-(alkyl, cycloalkyl oder hydroxyalkyl)-aminen, Niederalkylendiaminen oder (Hydroxy-niederalkyl) oder

Aryl-niederalkyl)-niederalkylammoniumbasen, z.B. Methylamin, Diethylamin, Triethylamin, Dicyclohexylamin, Triethanolamin, Ethylendiamin, Tris(hydroxy-methyl)-aminomethan, Benzyltrimethylammoniumhydroxid und dergleichen ab.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II), (III), (IV), (V) und (VI) sind literaturbekannt
5 oder können analog dazu nach üblichen und dem Fachmann geläufigen Methoden hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze sind oral wirksam und zeigen im Vergleich zu 5-Chlor-2,3-dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethyl)-2-oxo-1H-indol-1-carboxamid ("TENIDAP", US-Patent 5,064,851) eine erhöhte Selektivität bei
10 der Cyclooxygenasehemmung von Subtyp 2 gegenüber Subtyp 1 in humanen Zellen.

Sie sind daher zur Behandlung von Beschwerden, die durch die natürlichen Produkte der Cyclooxygenase verursacht werden, wie z.B. Entzündung und Schmerz, Arthritis, rheumatische Beschwerden und usw., bei erheblicher Verringerung der gastrointestinalen Nebenwirkungen,
15 besonders gut geeignet.

Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaften können die neuen Verbindungen allein oder in Mischung mit anderen Wirksubstanzen in Form üblicher galenischer Zubereitungen als Heilmittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Hemmung der Cyclooxygenasen ge-
20 heilt oder gelindert werden, Verwendung finden.

Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf Heilmittel, die z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre Salze in Mischung mit einem für die orale, enterale, parenterale und topicale Applikation geeigneten, pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Trägermaterial, beispielsweise Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk,
25 pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline oder dergleichen enthalten.

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Draagees, Suppositorien, Kapseln, Mikrokapseln oder in flüssiger Form z.B. als Lösungen, Injektionslösungen, Suspensionen oder Emulsionen oder in Zusammensetzungen mit verzögerter
30 Freigabe des Wirkstoffes vorliegen.

Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Insbesondere können pharmazeutische Präparate die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Stoffen enthalten. Mit diesen können die

erfindungsgemäßen Verbindungen zusammen mit den oben angegebenen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu Kombinationspräparaten formuliert werden.

- Die neuen Verbindungen können in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen in einem Anteil von etwa 4-200 mg pro Tablette vorhanden sein, wobei der Rest ein
- 5 pharmazeutisch annehmbarer Füllstoff ist.

Eine geeignete Dosis zur Verabreichung der neuen Verbindungen beträgt etwa 1-200 mg/kg pro Tag, jedoch kommen, je nach dem Zustand des zu behandelnden Patienten, auch andere Dosen in Frage. Die neuen Verbindungen können in mehreren Dosen und auf oralem Weg verabreicht werden.

Beispiel 1

2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethyl)-2-oxo-5-(2-thienyl)-1H-indol-1-carboxamid

Zu einer Suspension von 230 mg (0.89 mmol) 2,3-Dihydro-2-oxo-5-(2-thienyl)-1H-indol-1-carboxamid und 300 mg (2.45 mmol) N,N-Dimethyl-4-pyridinamin in 6 ml abs. DMF werden
 5 bei 0°C 157 mg (1.07 mmol) 2-Thiophencarbonsäurechlorid in 2 ml abs. DMF getropft und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt.

Anschließend wird mit 10 ml 0.5n Salzsäure angesäuert, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, dreimal mit je 3 ml Wasser und dreimal mit je 3 ml Aceton digeriert. Das Rohprodukt wird aus Toluol/Aktivkohle umkristallisiert.

10 Ausbeute: 260 mg gelbe Kristalle (79% d.Th.)

DC: CHCl₃/MeOH=10:1; R_f=0.4

Fp: 211-212°C (Toluol)

Mikroelemtaralyse:	MD85	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	58.68	3.28	7.60
C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₃ S ₂	gefunden:	58.69	3.12	7.42

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

15 δ (ppm) = 8.16 (d; 1H; In-H7; ³J_{H7,H6} = 8.5Hz); 8.10 (bs; 1H; Th-H3); 8.00-7.85 (m; 2H; In-H4; Th-H5); 7.55-7.48 (m; 1H; In-H6); 7.47 (dd; 1H; Th-H5'; ³J_{H5',H4'} = 5.1Hz; ⁴J_{H5',H3'} = 1.0Hz); 7.34 (d; 1H; Th-H3'; ³J_{H3',H4'} = 3.6Hz); 7.27 (bs; 1H; Th-H4); 7.10 (dd; 1H; Th-H4'; ³J_{H4',H3'} = 3.6Hz, ³J_{H4',H5'} = 5.1Hz)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

20 δ (ppm) = 168.9 (s; In-C2); 164.9 (s; In=C(OH)-Th); 152.5 (s; CONH₂); 144.0 (s; Th-C2'); 136.0 (s; In-C7a); 134.8 (s; Th-C2); 132.1 (d; Th-C3*); 131.5 (d; Th-C5*); 129.0 (s; In-C3a); 128.4 (d; Th-C5'); 127.4 (d; Th-C4); 124.8 (d; Th-C4'); 124.5 (s; In-C5); 122.7 (s; In-C4); 122.7 (d; Th-C3'); 117.9 (d; In-C6); 115.1 (d; In-C7); 101.4 (s; In-C3)

25 Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

[2-Nitro-5-(2-thienyl)phenyl]essigsäuremethylester

25.0 g (91.2 mmol) (5-Brom-2-nitrophenyl)essigsäuremethylester, 17.5 g (137 mmol) 2-Thiophenborsäure, 2.06 g (7.85 mmol) Triphenylphosphin und 0.84 g (3.85 mmol) Palladiumdiacetat werden in 300 ml abs. DMF gelöst und mit 28 g (280 mmol) abs. Triethylamin
 30 versetzt. Anschließend wird unter Stickstoffatmosphäre 10 Stunden bei 90°C gerührt.

Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel bei 40°C/0.1 mbar abdestilliert und der Rückstand in 500 ml Essigsäureethylester aufgenommen, zweimal mit je 100 ml 2n Salzsäure und einmal mit 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat / Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

- 5 Das Rohprodukt wird mit Diethylether digeriert.

Ausbeute: 14.3 g gelbe Kristalle (57% d.Th.)

DC: PE:Et₂O=1:1; R_f=0.6

Fp: 130-131°C (Toluol)

Mikroelemntaranalyse:	MD36	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	56.31	4.00	5.05
C ₁₃ H ₁₁ NO ₄ S	gefunden:	56.28	3.72	5.23

¹H-NMR: (CHCl₃)

- 10 δ (ppm) = 8.18 (d; 1H; Ph-H3; ³J_{H3,H4} = 9.1Hz); 7.68 (d; 1H; Ph-H4; ³J_{H4,H3} = 9.1Hz); 7.53 (s; 1H; Ph-H6); 7.42 (m; 2H; Th-H3,5); 7.14 (dd; 1H; Th-H4; ³J_{H4,H3} = ³J_{H4,H5} = 3.8Hz); 4.09 (s; 1H; -CH₂-); 3.73 (s; 3H; -OCH₃)

¹³C-NMR: (CHCl₃)

- 15 δ (ppm) = 170.3 (s; -COOCH₃); 146.4 (s; Ph-C2); 140.5 (s; Ph-C1); 138.9 (s; Th-C2); 131.2 (s; Ph-C5); 130.0 (d; Ph-C6); 128.9 (d; Th-C3); 128.6 (d; Ph-C4); 126.6 (d; Th-C4); 126.1 (d; Th-C5); 124.8 (d; Ph-C3); 51.8 (q; -OCH₃); 38.9 (t; -CH₂-)

1,3-Dihydro-5-(2-thienyl)-2H-indol-2-on

- 200 mg (0.72 mmol) [2-Nitro-5-(2-thienyl)phenyl]essigsäuremethylester und 200 mg (3.6 mmol) Eisenpulver werden in 6 ml Eisessig auf 70°C erwärmt und 3 Stunden gerührt.

Anschließend wird die Essigsäure abdestilliert und der Rückstand zwischen 15 ml Wasser und 15 ml Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und über Natriumsulfat / Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

- 25 Der Rückstand wird durch Umkristallisieren aus Ethanol gereinigt.

Ausbeute: 110 mg gelbe Kristalle (71% d.Th.)

DC: PE:Et₂O=1:1; R_f=0.1

Fp: 220-222°C (Ethanol)

Mikroelemntaranalyse:	MD37	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	66.95	4.21	6.51

C₁₂H₉NOS

gefunden: 66.67 4.11 6.32

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 10.5 (s; 1H; -NH-); 7.50 (s; 1H; In-H4); 7.47 (d; 1H; In-H6; ³J_{H6,H7} = 8.2Hz); 7.43 (dd; 1H; Th-H5; ³J_{H5,H4} = 5.2Hz; ⁴J_{H5,H3} = 1.5Hz); 7.36 (dd; 1H; Th-H3; ³J_{H3,H4} = 3.6Hz; ⁴J_{H3,H5} = 1.5Hz); 7.08 (dd; 1H; Th-H4; ³J_{H4,H3} = 3.6Hz; ³J_{H4,H5} = 5.2Hz); 6.84 (d; 1H; In-H7; ³J_{H7,H6} = 7.7Hz); 3.52 (s; 2H; In-H3)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 176.3 (s; In-C2); 143.9 (s; In-C7a); 143.3 (s; Th-C2); 128.3 (d; Th-C5); 127.3 (s; In-C3a); 126.8 (s; In-C5); 124.9 (d; Th-C3); 124.3 (d; In-C6); 122.2 (d; Th-C4); 121.7 (d; In-C4); 109.5 (d; In-C7); 35.8 (t; In-C3)

2,3-Dihydro-2-oxo-5-(2-thienyl)-1H-indol-1-carboxamid

675 mg (3.14 mmol) 1,3-Dihydro-5-(2-thienyl)-2H-indol-2-on werden in 15 ml absolutem Diethylether suspendiert und bei 0°C mit 0.33 ml (3.79 mmol) Chlorsulfonylisocyanat versetzt.

Anschließend läßt man 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren, destilliert das Lösungsmittel ab

und entfernt überschüssiges Chlorsulfonylisocyanat bei 40°C / 0.005 mbar.

Der Rückstand wird in 25 ml Wasser suspendiert und 15 Minuten auf 70°C erwärmt. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Aceton digeriert.

Ausbeute: 560 mg hellgelbe Kristalle (69% d.Th.)

DC: CHCl₃:MeOH=10:1; R_f=0.8

Fp: 190-193 °C (DMF)

Mikroelementaranalyse:	MD40	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	60.45	3.90	10.85
C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	gefunden:	60.21	4.01	11.06

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 8.07 (d; 1H; In-H7; ³J_{H7,H6} = 8.4Hz); 8.00 (s; 1H; -NH₂); 8.79 (s; 1H; -NH₂); 7.60 (s; 1H; In-H4); 7.57 (d; 1H; In-H6; ³J_{H6,H7} = 8.4Hz); 7.51 (d; 1H; Th-H5; ³J_{H5,H4} = 5.0Hz); 7.46 (d; 1H; Th-H3; ³J_{H3,H4} = 3.4Hz); 7.13 (dd; 1H; Th-H4; ³J_{H4,H3} = 3.4Hz; ³J_{H4,H5} = 5.0Hz); 3.89 (s; 2H; In-H3)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 176.8 (s; In-C2); 152.0 (s; -CONH₂); 143.1 (s; Th-C2); 140.8 (s; In-C7a); 129.6 (s; In-C3a); 128.4 (d; Th-C5); 125.2 (s; In-C5); 125.1 (d; Th-C3); 124.6 (d; In-C6); 123.1 (d; Th-C4); 121.0 (d; In-C4); 115.7 (d; In-C7); 36.7 (t; In-C3)

Beispiel 2

2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-3-(hydroxy-2-thienylmethyl)-2-oxo-1H-indol-1-carboxamid

Zu einer Suspension von 500 mg (2.06 mmol) 2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2-oxo-1H-indol-1-carboxamid und 610 mg (5.00 mmol) N,N-Dimethyl-4-pyridinamin in 10 ml abs. DMF werden
 5 bei 0°C 333 mg (2.27 mmol) 2-Thiophencarbonsäurechlorid in 5 ml abs. DMF getropft und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Anschließend wird mit 20 ml 0.5n Salzsäure angesäuert, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, dreimal mit je 3 ml Wasser und dreimal mit je 3 ml Aceton digeriert. Das Rohprodukt wird aus
 10 Toluol/Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 360 mg gelbe Kristalle (50% d.Th.)

DC: CH₂Cl₂/MeOH=6:1; R_f=0.6

Fp: 224-226°C (Toluol)

Mikroelemaranalyse:	MD34	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	61.36	3.43	7.95
C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₄ S	gefunden:	61.60	3.41	7.84

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

15 δ (ppm) = 8.27-8.12 (m; 2H; In-H7, Th-H3); 8.00-7.88 (m; 2H; In-H4, Th-H5); 7.72 (bs; Fu-H5); 7.60-7.48 (m; 1H; In-H6); 7.28 (bs; 1H; Th-H4); 6.79 (bs; 1H; Fu-H3); 6.58 (bs; 1H; Fu-H4)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

20 δ (ppm) = 168.6 (s, In-C2); 164.7 (s; -In=C(OH)-Th); 153.5 (s; -CONH₂); 152.5 (s; Fu-C2); 142.4 (d; Fu-C5); 135.9 (s; In-C7a); 134.7 (s; Th-C2); 132.1 (d; Th-C3*); 131.5 (d; Th-C5*); 127.4 (d; Th-C4); 125.8 (s; In-C3a); 124.2 (s; In-C5); 121.2 (d; In-C4); 116.0 (d; In-C6); 115.0 (d; In-C7); 112.0 (d; Fu-C4); 104.5 (d; Fu-C3); 101.6 (s; In-C3)

25 Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

2-(3-Chlor-4-nitrophenyl)furan

45.1 g (191 mmol) 4-Brom-2-chlor-nitrobenzol, 21.6 g (193 mmol) 2-Furanborsäure, 3.00 g (11.4 mmol) Triphenylphosphin und 1.28 g (5.7 mmol) Palladiumdiacetat werden in 650 ml abs. DMF gelöst und mit 39.1 g (380 mmol) abs. Triethylamin versetzt. Anschließend wird
 30 unter Stickstoffatmosphäre 4 Stunden bei 80°C gerührt.

Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel bei 40°C/0.1 mbar abgezogen und der Rückstand in 500 ml Diethylether aufgenommen, die Suspension filtriert und der Filtrückstand zweimal mit je 50 ml Diethylether digeriert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert.

Das Rohprodukt wird chromatographisch (400 g Kieselgel KG60, Toluol : PE = 1 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 21.2 g gelbe Kristalle (50% d.Th.)

DC: PE:Et₂O=3:1; R_f=0.5

10 Fp: 63°C (SC;Tol/Pe)

Mikroelemntaranalyse:	MD28	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	53.71	2.70	6.26
C ₁₀ H ₆ ClNO ₃	gefunden:	53.83	2.60	6.19

¹H-NMR: (CHCl₃)

δ (ppm) = 7.94 (d; 1H; Ph-H5; ³J_{H5,H6} = 8.6Hz); 7.78 (d; 1H; Ph-H2; ⁴J_{H2,H6} = 1.8Hz); 7.61(dd; 1H; Ph-H6; ³J_{H6,H5} = 8.6Hz, ⁴J_{H6,H2} = 1.8Hz); 7.56 (d; 1H; Fu-H5; ³J_{H5,H4} = 1.7Hz); 6.85 (d; 1H; Fu-H3; ³J_{H3,H4} = 3.5Hz); 6.54 (dd; 1H; Fu-H4; ³J_{H4,H3} = 3.5Hz; ³J_{H4,H5} = 1.7Hz)

¹³C-NMR: (CHCl₃)

δ (ppm) = 150.1 (s; Fu-C2); 145.2 (s; Ph-C4); 144.4 (d; Fu-C5); 135.4 (s; Ph-C1); 128.0 (s; Ph-C3); 126.4* (d; Ph-C2); 126.1* (d; Ph-C6); 121.8 (d; Ph-C5); 112.8 (d; Fu-C3); 109.5 (d; Fu-C4)

20

2-[5-(2-Furanyl)-2-nitro-phenyl]propan-1,3-dicarbonsäure-dimethylester

Zu einer Suspension von 7.1 g (177 mmol) Natriumhydrid (60% in Paraffin) in 15 ml abs. DMSO werden bei 0°C 23.4 g (177 mmol) Propan-1,3-dicarbonsäuredimethylester in 10 ml abs. DMSO zugetropft. Anschließend werden bei Raumtemperatur 19.7 g (88 mmol) 25 2-(3-Chlor-4-nitrophenyl)furan in 60 ml abs. DMSO zugegeben und 5 Stunden bei 90°C gerührt.

Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung auf 800 ml Eiswasser gegossen, mit konz. Salzsäure auf pH 1 angesäuert und zweimal mit je 400 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungs-

mittel abgezogen. Reste DMSO und Propan-1,3-dicarbonsäuredimethylester werden bei 50°C/0.1 mbar abdestilliert und das Rohprodukt mit Diisopropylether digeriert.

Ausbeute: 21.7 g gelbe Kristalle (77% d.Th.)

DC: PE:Et₂O=1:1; R_f=0.3

5 Fp: 99°C (SC)

Mikroelemtaranalyse:	MD29	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	56.43	4.10	4.39
C ₁₅ H ₁₃ NO ₇	gefunden:	56.63	3.91	4.39

¹H-NMR: (CDCl₃)

δ (ppm) = 8.14 (d; 1H; Ph-H3; ³J_{H3,H4} = 9.1Hz); 7.76 (d; 1H; Ph-H6; ⁴J_{H6,H4} = 1.8Hz); 7.74 (dd; 1H; Ph-H4; ³J_{H4,H3} = 9.1Hz, ⁴J_{H4,H6} = 1.8Hz); 7.56 (d; 1H; Fu-H5; ³J_{H5,H4} = 1.5Hz); 6.87 (d; 1H; Fu-H3; ³J_{H3,H4} = 3.4Hz); 6.53 (dd; 1H; Fu-H4; ³J_{H4,H3} = 3.4Hz; ³J_{H4,H5} = 1.5Hz); 5.43 (s; 1H; -CH-); 3.81 (s; 3H; -OCH₃)

¹³C-NMR: (CDCl₃)

δ (ppm) = 167.4 (s; -COOCH₃); 150.9 (s; Fu-C2); 146.3 (s; Ph-C2); 144.2 (d; Fu-C5); 135.5 (s; Ph-C5); 128.9 (s; Ph-C1); 126.1* (d; Ph-C6); 125.8* (d; Ph-C4); 123.6 (d; Ph-C3); 112.3 (d; Fu-C3); 109.2 (d; Fu-C4); 54.3 (d; -CH-); 53.0 (q; -OCH₃)

15

[5-(2-Furanyl)-2-nitrophenyl]essigsäuremethylester

21.0 g (65.9 mmol) 2-[5-(2-Furanyl)-2-nitrophenyl]propan-1,3-dicarbonsäuredimethylester werden in 200 ml abs. Methanol suspendiert, mit 13.1 g (72.5 mmol) Natriummethanolat (30% in Methanol) versetzt und 10 Stunden zum Sieden erhitzt.

20 Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand zwischen 500 ml Wasser und 300 ml Essigsäureethylester verteilt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit je 200 ml Essigsäureethylester rückgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft.

Das Rohprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert.

25 Ausbeute: 10.6 g gelbe Kristalle (62% d.Th.)

DC: PE:Et₂O=1:1; R_f=0.4

Fp: 111-113°C (Acetonitril)

Mikroelemtaranalyse:	MD30	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	59.77	4.24	5.36



gefunden: 59.95 4.23 5.37

 1H -NMR: (CDCl₃)

δ (ppm) = 8.18 (d; 1H; Ph-H3; $^3J_{H3,H4} = 9.1\text{Hz}$); 7.71 (d; 1H; Ph-H4; $^3J_{H4,H3} = 9.1\text{Hz}$); 7.62 (s; 1H; Ph-H6); 7.56 (d; 1H; Fu-H5; $^3J_{H5,H4} = 1.5\text{Hz}$); 6.87 (d; 1H; Fu-H3; $^3J_{H3,H4} = 3.4\text{Hz}$); 6.55 (dd; 1H; Fu-H4; $^3J_{H4,H3} = 3.4\text{Hz}$; $^3J_{H4,H5} = 1.5\text{Hz}$); 4.08 (s; 1H; -CH₂-); 3.74 (s; 3H; -OCH₃)

5

 ^{13}C -NMR: (CDCl₃)

δ (ppm) = 170.2 (s; -COOCH₃); 151.1 (s; Fu-C2); 146.4 (s; Ph-C2); 143.9 (d; Fu-C5); 135.3 (s; Ph-C5); 130.7 (s; Ph-C1); 127.8 (d; Ph-C6); 126.0 (d; Ph-C4); 122.9 (d; Ph-C3); 112.3 (d; Fu-C3); 108.9 (d; Fu-C4); 52.0 (q; -OCH₃); 39.8 (t; -CH₂-)

10

1,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2H-indol-2-on

1.50 g (5.74 mmol) [5-(2-Furanyl)-2-nitrophenyl]essigsäuremethylester und 3.7 g (17 mmol)

Eisenpulver werden in 45 ml Eisessig bei Raumtemperatur gerührt.

Nach 3 Stunden wird die Essigsäure abdestilliert und der Rückstand in 15 ml Essigsäureethylester aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und die organische Phase über Natriumsulfat / Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

15

Das Rohprodukt reinigt man durch Umkristallisieren aus Toluol.

Ausbeute: 0.75g beige Kristalle (66% d.Th.)

20 DC: Et₂O; R_f=0.5

Fp: 224-226°C (Toluol)

Mikroelemtaralyse: MD31 C(%) H(%) N(%)

Summenformel: berechnet: 72.35 4.55 7.03

 $C_{12}H_9NO_2$ gefunden: 72.07 4.82 6.88 1H -NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 10.50 (bs; 1H; -NH-); 7.65 (d; 1H; Fu-H5; $^3J_{H5,H4} = 1.5\text{Hz}$); 7.54 (s; 1H; In-H4); 7.52 (d; 1H; In-H6; $^3J_{H6,H7} = 7.7\text{Hz}$); 6.86 (d; 1H; In-H7; $^3J_{H7,H6} = 7.7\text{Hz}$); 6.78 (d; 1H; Fu-H3; $^3J_{H3,H4} = 1.5\text{Hz}$); 6.52 (dd; 1H; Fu-H4; $^3J_{H4,H3} = 3.4\text{Hz}$; $^3J_{H4,H5} = 1.5\text{Hz}$); 3.50 (s; 2H; In-H3)

25

 ^{13}C -NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 176.3 (s; In-C2); 153.5 (s; Fu-C2); 143.2 (s; In-C7a); 142.0 (d; Fu-C5); 126.6 (s; In-C5); 124.1 (s; In-C3a); 123.0 (d; In-C6); 119.9 (d; In-C4); 111.9 (d; Fu-C4); 109.4 (d; In-C7); 103.9 (d; Fu-C3); 35.7 (t; In-C3)

5 2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2-oxo-N-trichloroacetyl-1H-indol-1-carboxamid

Zu 2.0 g (10.0 mmol) 1,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2H-indol-2-on in 20 ml absolutem Toluol werden unter Stickstoffatmosphäre 1.2 ml (10.0 mmol) Trichloroacetylisocyanat getropft und 1 Stunde auf 100°C erwärmt.

Nach dem Erkalten werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Diethylether digeriert.

10 Ausbeute: 3.38g gelbe Kristalle (87% d.Th.)

DC: Bz:Dx:AcOH=8:1:1; R_f =0.7

Fp: 210-213°C (AcOH)

Mikroelementaranalyse:	MD32	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	46.48	2.34	7.23
$C_{15}H_9Cl_3N_2O_4$	gefunden:	46.53	2.55	7.07

1H -NMR: ($CDCl_3$)

15 δ (ppm) = 8.50 (bs; 1H; -NH-); 8.29 (d; 1H; In-H7; $^3J_{H7,H6} = 8.5\text{Hz}$); 7.70 (d; 1H; In-H6; $^3J_{H6,H7} = 8.5\text{Hz}$); 7.64 (d; 1H; Fu-H5; $^3J_{H5,H4} = 1.8\text{Hz}$); 6.67 (d; 1H; Fu-H3; $^3J_{H3,H4} = 3.3\text{Hz}$); 6.50 (dd; 1H; Fu-H4; $^3J_{H4,H3} = 3.3\text{Hz}$; $^3J_{H4,H5} = 1.8\text{Hz}$); 3.90 (s; 2H; In-H3)

2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2-oxo-1H-indol-1-carboxamid

20 3.6 g (9.3 mmol) 2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2-oxo-N-trichloroacetyl-1H-indol-1-carboxamid werden in einer Mischung aus 60 ml Wasser und 120 ml Essigsäure suspendiert und 2 Stunden zum Sieden erhitzt.

Die Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Diethylether digeriert.

Ausbeute: 2.07g gelbe Kristalle (92% d.Th.)

25 DC: Bz:Dx:AcOH=8:1:1; R_f =0.6

Fp: 224-227°C (Toluol)

Mikroelementaranalyse:	MD33	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	64.46	4.16	11.56
$C_{13}H_{10}N_2O_3$	gefunden:	64.72	4.09	11.32

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 8.08 (d; 1H; In-H7; ³J_{H7,H6} = 9.2Hz); 8.00 (bs; 1H; -NH₂); 8.75 (bs; 1H; -NH₂);
7.71 (d; 1H; Fu-H5; ³J_{H5,H4} = 1.8Hz); 7.64 (s; 1H; In-H4); 7.63 (d; 1H; In-H6;
³J_{H6,H7} = 9.2Hz); 6.87 (d; 1H; Fu-H3; ³J_{H3,H4} = 3.32Hz); 6.58 (dd; 1H; Fu-H4;
³J_{H4,H3} = 3.32Hz, ³J_{H4,H5} = 1.8Hz); 3.90 (s; 2H; In-H3)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 176.9 (s; In-C2); 152.8 (s; -CONH₂); 152.0 (s; Fu-C2); 142.5 (d; Fu-C5); 140.7 (s;
In-C7a); 126.2 (s; In-C3a); 125.0 (s; In-C5); 122.6 (d; In-C6); 119.2 (d; In-C4);
115.6 (d; In-C7); 112.0 (d; Fu-C4); 105.0 (d; Fu-C3); 36.5 (t; In-C3)

Beispiel 3:

2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-3-(hydroxy-2-thienylmethyl)-2-oxo-1H-indol-1-carboxamid, Na-
triumsalz

Zu einer Suspension von 500 mg (2.06 mmol) 2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2-oxo-1H-indol-1-
carboxamid und 610 mg (5.00 mmol) N,N-Dimethyl-4-pyridinamin in 10 ml abs. DMF werden
bei 0°C 333 mg (2.27 mmol) 2-Thiophencarbonsäurechlorid in 5 ml abs. DMF getropft und 2
Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

Anschließend wird mit 20 ml 0.5n Salzsäure angesäuert, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert,
dreimal mit je 3 ml Wasser und dreimal mit je 3 ml Aceton digeriert. Das Rohprodukt wird in
7.5 ml abs. Methanol suspendiert, mit 256 mg (1.42 mMol) einer 30%igen Natriummethanolat-
Lösung in Methanol sowie 64 mg Aktivkohle versetzt, 5 Minuten gerührt, filtriert und das
Lösungsmittel abgezogen. Das Produkt wird mit 3 ml kaltem Ethanol und 3 ml Diethylether
digeriert.

Ausbeute: 354 mg dunkelgelbe Kristalle (46% d.Th.)

Fp: 227-228°C (Ethanol)

Mikroelementaranalyse:	MP112	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	55.82	3.24	7.23
C ₁₈ H ₁₁ N ₂ NaO ₄ S*0.72 H ₂ O	gefunden:	55.82	3.11	7.13

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 9.45 (d, 1H, NH_{2(a)}); 8.60 (dd, 1H, Th-H3); 8.52 (d, 1H, In-H4); 8.07 (d, 1H, In-H7); 7.66 (d, 1H, Fu-H5); 7.58 (dd, 1H, Th-H5); 7.19 (dd, 1H, In-H6); 7.06 (dd, 1H, Th-H4); 7.04 (d, 1H, NH_{2(b)}); 6.65 (d, 1H, Fu-H3); 6.55 (dd, 1H, Fu-H4)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

5 δ (ppm) = 176.6; 166.0; 155.4; 154.9; 149.6; 141.3; 131.3; 130.5; 129.3; 128.8; 126.9; 124.2; 115.3; 113.7; 113.0; 111.7; 102.8; 94.5

Beispiel 4:

5-(2-Furanyl)-2,3-dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethyl)-2-oxo-N-(5-pyrimidinyl)-1H-indol-1-carboxamid

Zu einer Suspension von 540 mg (1.68 mmol) 2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-2-oxo-N-(5-pyrimidinyl)-1H-indol-1-carboxamid und 450 mg (3.70 mmol) N,N-Dimethyl-4-pyridinamin in 10 ml abs. DMF werden bei 0°C 271 mg (1.85 mmol) 2-Thiophencarbonsäurechlorid getropft und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt.

15 Anschließend wird mit 10 ml 2n Salzsäure versetzt, die ausgefallenen Kristalle abzentrifugiert und zweimal mit je 5 ml Wasser digeriert. Das Hydrochlorid wird in 5 ml Wasser suspendiert, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, abzentrifugiert und je zweimal mit je 5 ml Wasser bzw. Aceton digeriert. Das Rohprodukt wird aus DMF umkristallisiert und mit siedendem Aceton digeriert.

20 Ausbeute: 140 mg schmutziggelbe Kristalle (19% d.Th.)

DC: Bz:Dx:AcOH=3:1:1; R_f=0.6

Fp: 259-263°C (DMF)

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

25 δ (ppm) = 12.25 (bs, 1H, NH); 9.11 (s, 2H, Py-H4,6); 8.90 (s, 1H, Py-H2); 8.44 (s, 1H, In-H4); 8.28 (dd, 1H, Th-H3); 8.15 (d, 1H, In-H7); 7.77 (d, 1H, Th-H5); 7.69 (d, 1H, Fu-H5); 7.41 (d, 1H, In-H6); 7.18 (dd, 1H, Th-H4); 6.77 (d, 1H, Fu-H3); 6.57 (dd, 1H, Fu-H4)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

30 δ (ppm) = 161.8; 154.2; 152.9; 151.0; 149.8; 148.0; 143.3; 142.0; 131.8; 130.9; 130.8; 130.2; 128.3; 127.2; 125.6; 118.1; 115.0; 113.9; 111.9; 103.9; 97.3

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

5-(2-Furanyl)-2,3-dihydro-2-oxo-N-(5-pyrimidinyl)-1H-indol-1-carboxamid

0.83 g (5.57 mMol) 5-(2-Furanyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on werden in 13 ml abs. Toluol suspendiert, bei Siedetemperatur 1.11 g (5.57 mMol) 5-Pyrimidincarbonsäureazid in 13 ml abs.

- 5 Toluol während 45 Minuten zugetropft und weitere 2½ Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Das heiße Reaktionsgemisch wird filtriert und der Feststoff zweimal mit siedendem Aceton digeriert, aus DMF umkristallisiert und nochmals mit heißem Aceton digeriert.

Ausbeute: 0.56 g beige Kristalle (42% d.Th.)

DC: Et₂O; R_f=0.35

- 10 Fp: Zers. ab 210°C (DMF)

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 10.68 (s, 1H, NH); 9.07 (s, 2H, Py-H4,6); 8.97 (s, 1H, Py-H2); 8.06 (d, 1H, In-H7); 7.76-7.65 (m, 3H, Fu-H5, In-H4,6); 6.92 (d, 1H, Fu-H3); 6.60 (dd, 1H, Fu-H4); 4.03 (s, 2H, CH₂)

- 15 ¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

δ (ppm) = 176.9; 153.8; 152.6; 149.2; 148.9; 142.7; 141.4; 139.9; 132.9; 126.8; 125.3; 122.8; 119.4; 115.5; 112.1; 105.4

Beispiel 5:

- 20 2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethyl)-2-oxo-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol-1-carboxamid
200 mg (0.34 mmol) 2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethyl)-2-oxo-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-indol-1-carboxamid werden in 20 ml Methanol 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Rohprodukt abfiltriert, in 2 ml DMSO gelöst, mit wenig Aktivkohle versetzt und filtriert. Die gelbe Lösung wird anschließend auf 5
25 ml dest. Wasser gegossen, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Aceton digeriert.

Ausbeute: 65 mg gelbe Kristalle (55 % d.Th.)

DC: R_f = 0.4 (Bz : Dx : AcOH = 10 : 1 : 1)

Fp: 223-225 °C (umgefällt aus DMSO/H₂O)

Mikroelementaranalyse

- 30 C₁₅H₁₀N₆O₃S * 0.23 DMSO. (354.35)

	C	H	N
ber.	49.87	3.08	22.57
gef.	49.80	2.99	22.63

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ(ppm): >10 (s; 1H; Tet-H1); 9.00-7.00 (m; 3H; -NH-, -In=C(OH)-Th); 8.67 (s; 1H; In-H4); 8.31 (d; 1H; In-H7; ³J_{H7,H6} = 8.5Hz); 8.00 (m; 1H; Th-H3); 7.94 (m; 1H; Th-H5); 7.82 (d; 1H; In-H6; ³J_{H6,H7} = 8.5Hz); 7.26 (m; 1H; Th-H4).

5 ¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

δ(ppm): 167.8 (s; In-C2); 166.9 (s; -In=C(OH)-Th); 155.6 (s; Tet-C5); 152.7 (s; -CONH-); 137.4 (s; Th-C2); 136.9 (s; In-C7a); 132.0 (d; Th-C3*); 131.2 (d; Th-C5*); 127.4 (d; Th-C4); 125.6 (s; In-C3a); 123.6 (d; In-C4); 119.4 (d; In-C6); 118.8 (s; In-C5); 114.8 (d; In-C7); 100.3 (s; In-C3).

10

Das Ausgangsprodukt wurde wie folgt hergestellt:

1,3-Dihydro-5-(1H-tetrazol-5-yl)-2H-indol-2-on

1.90 g (12.0 mmol) 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-5-carbonitril und 3.13 g (48.0 mmol) Natriumazid werden in 20 ml abs. Xylol mit 15.7 g (48.2 mmol) Tributylzinnchlorid versetzt und

15 3 Stunden zum Sieden erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml 2n Salzsäure versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert mit je 3 ml Ethanol und Aceton gewaschen und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2.10 g hellbraune Kristalle (83 % d.Th.)

20 DC: R_f = 0.15 (Bz : Dx : AcOH = 10 : 1 : 1)

Fp: 264-267 °C (Ethanol)

Mikroelementaranalyse

C₉H₇N₃O * 0.17 EtOH (201.19)

	C	H	N
ber.	53.67	3.87	33.51
gef.	53.70	3.71	33.46

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

25 δ(ppm): >10 (s; 1H; Tet-H1); 10.4 (s; 1H; In-H1); 7.93-7.75 (m; 2H; In-H4,6); 7.00 (d; 1H; In-H7; ³J_{H7,H6} = 8.1Hz); 3.59 (s; 2H; In-H3,3').

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

δ(ppm): 176.3 (s; In-C2); 155.1 (s; Tet-C5); 146.4 (s; In-C7a); 127.1 (s; In-C3a); 126.9 (d; In-C4); 123.1 (d; In-C6); 116.9 (s; In-C5); 109.6 (d; In-C7); 35.6 (t; In-C3).

1,3-Dihydro-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2H-indol-2-on

Zu einer Suspension von 2.20 g (10.9 mmol) 1,3-Dihydro-5-(1H-tetrazol-5-yl)-2H-indol-2-on und 3.04 g (10.9 mmol) Chlortriphenylmethan in 20 ml absolutem Dichlormethan werden 1.15 g (11.3 mmol) Triethylamin in 5 ml abs. Dichlormethan getropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird zweimal mit je 25 ml 2n Salzsäure und einmal mit 25 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert.

10 Ausbeute: 3.90 g hellbraune Kristalle (80 % d.Th.)

DC: $R_f = 0.5$ (Bz : Dx : AcOH = 10 : 1 : 1)

Fp: 196-199 °C (Acetonitril)

Mikroelementaranalyse

$C_{29}H_{17}N_5O \cdot 0.25 H_2O$ (201.19)

	C	H	N
ber.	75.07	4.84	15.63
gef.	75.10	4.65	15.41

15 1H -NMR: (DMSO- d_6)

δ (ppm): >10 (s; 1H; In-H1); 7.97 (d; 1H; In-H6; $^3J_{H6,H7} = 8.1$ Hz); 7.92 (s; 1H; In-H4); 7.38-7.19 (m; 9H; TM-H2,4,6); 7.50-7.18 (m; 6H; TM-H3,5); 6.90 (d; 1H; In-H7; $^3J_{H7,H6} = 8.1$ Hz); 3.50 (s; 2H; In-H3,3').

^{13}C -NMR: (DMSO- d_6)

20 δ (ppm): 179.9 (s; In-C2); 163.7 (s; Tet-C5); 145.0 (s; In-C7a); 140.0 (s; TM-C1); 129.8 (d; TM-C3,5); 127.9 (d; TM-C4); 127.4 (d; TM-C4); 126.7 (d; In-C6); 125.6 (s; In-C3a); 122.8 (d; In-C6); 120.9 (s; In-C5); 109.5 (d; In-C7); 82.6 (s; -CPh₃); 35.8 (t; In-C3).

2,3-Dihydro-2-oxo-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-indol-1-carboxamid

25 Eine Suspension von 1.11 g (2.50 mmol) 1,3-Dihydro-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2H-indol-2-on in 25 ml absolutem Diethylether wird bei 0°C mit 0.43 g (3.04 mmol) Chlorsulfonylisocyanat versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Man destilliert das Lösungsmittel ab und entfernt überschüssiges Chlorsulfonylisocyanat bei 40°C / 0.005 mbar.

30 Der Rückstand wird in 25 ml Wasser suspendiert und 15 Minuten auf 70°C erwärmt.

Nach dem Abkühlen wird zweimal mit je 25 ml Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Rohprodukt wird mit Aceton digeriert.

5 Ausbeute: 700 mg gelbe Kristalle (57 % d.Th.)

DC: $R_f = 0.9$ (PE : EE = 1 : 4)

Fp: 192-195 °C (DMSO/H₂O)

Mikroelementaranalyse

C₂₉H₂₂N₆O₂ * 0.35 DMSO (486.53)

	C	H	N
ber.	69.36	4.73	16.33
gef.	69.39	4.43	16.07

10 ¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ(ppm): 8.00 (s_{breit}; 1H; -NH₂); 8.17 (d; 1H; In-H7; ³J_{H7,H6} = 8.1Hz); 8.00 (s; 1H; In-H4); 7.92 (d; 1H; In-H6; ³J_{H6,H7} = 8.1Hz); 7.80 (s_{breit}; 1H; -NH₂); 7.46-7.34 (m; 9H; TM-H2,4,6); 7.13-7.04 (m; 6H; TM-H3,5); 3.91 (s; 2H; In-H3,3').

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

15 δ(ppm): 176.8 (s; In-C2); 163.3 (s; Tet-C5); 151.9 (s; -CONH₂); 143.4 (s; In-C7a); 140.9 (s; TM-C1); 129.6 (d; TM-C3,5); 128.4 (d; TM-C4); 128.0 (d; TM-C2,6); 126.1 (s; In-C3a); 125.6 (d; In-C4); 122.2 (d; In-C6); 122.1 (s; In-C5); 115.8 (d; In-C7); 82.5 (-CPh₃); 36.5 (t; In-C3).

2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethyl)-2-oxo-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-

20 1H-indol-1-carboxamid

Zu einer Suspension von 200 mg (0.41 mmol) 2,3-Dihydro-2-oxo-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-indol-1-carboxamid und 180 mg (1.47 mmol) N,N-Dimethyl-4-pyridinamin in 3 ml abs. DMF werden bei 0°C 72 mg (0.49 mmol) 2-Thiophencarbonsäurechlorid in 0.2 ml abs. DMF getropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt.

25 Anschließend wird mit 10 ml 2n Salzsäure angesäuert, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, dreimal mit je 2 ml Wasser und dreimal mit je 2 ml Aceton digeriert.

Ausbeute: 180 mg gelbe Kristalle (73 % d.Th.)

DC: $R_f = 0.4$ (CHCl₃ : MeOH = 10 : 1)

Fp: 209 °C (Aceton, digeriert)

Mikroelementaranalyse

 $C_{34}H_{24}N_6O_3S \cdot 0.35 H_2O$ (596.67)

	C	H	N
ber.	67.73	4.13	13.94
gef.	67.73	4.25	14.03

 1H -NMR: (DMSO- d_6)

5 δ (ppm): 8.63 (s; 1H; In-H4); 8.28 (d; 1H; In-H7; $^3J_{H7,H6} = 8.5\text{Hz}$); 7.99 (m; 1H; Th-H3);
 7.93 (m; 1H; Th-H5); 7.82 (d; 1H; In-H6; $^3J_{H6,H7} = 8.5\text{Hz}$); 7.43 (m; 9H;
 TM-H2,4,6); 7.22 (m; 1H; Th-H4); 7.15-7.05 (m; 6H; TM-H3,5).

Beispiel 6:

10 2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylen)-2-oxo-N-phenyl-5-(2H-tetrazol-5-yl)-1H-indol-1-carboxamid

180 mg (0.27 mmol) 2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethylen)-2-oxo-N-phenyl-5-[2-(triphenyl-methyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-indol-1-carboxamid werden in 100 ml Methanol suspendiert und 4 Stunden zum Sieden erhitzt.

15 Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 80 mg gelbe Kristalle (69 % d.Th.)

DC: $R_f = 0.3$ (Bz : Dx : AcOH = 10 : 1 : 1)

Fp: 217-220 °C (Ethanol)

Mikroelementaranalyse

20 $C_{21}H_{14}N_6O_3S \cdot 0.59 H_2O$ (430.45)

	C	H	N
ber.	57.19	3.47	19.05
gef.	57.20	3.50	19.01

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ(ppm): 11.95 (s; 1H; Tet-H1); 8.75 (s; 1H; In-H4); 8.40-8.00 (m; 2H; -NH-, -
In=C(OH)-Th); 8.38 (m; 1H; Th-H3); 8.25 (d; 1H; In-H7; ³J_{H7,H6} = 8.1Hz); 7.75 (d; 1H; Th-H5;
³J_{H5,H4} = 4.8Hz); 7.68 (d; 1H; In-H6; ³J_{H6,H7} = 8.1Hz); 7.56 (d; 2H; Ph-H2,6; ³J_{H,H} = 8.0Hz);
5 7.32 (dd; 2H; Ph-H3,5; ³J_{H,H2/6} = ³J_{H,H4} = 7.5Hz); 7.16 (m; 1H; Th-H4); 7.04 (dd; 2H; Ph-H4;
³J_{H,H3/5} = ³J_{H,H4,H5} = 7.5Hz).

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

δ(ppm): 172.2 (s; In-C2); 166.7 (s; -In=C(OH)-Th); 155.8 (s; Tet-C5); 150.7 (s; -CONH-);
143.1 (s; In-C7a); 137.9 (s; Ph-C1); 134.8 (s; Th-C2); 131.1 (d; Th-C3*); 130.5 (d;
10 Th-C5*); 129.0 (d; Ph-C2,6); 128.5 (s; In-C3a); 127.4 (d; Th-C4); 123.5 (d;
Ph-C4); 121.3 (d; In-C4); 121.2 (s; In-C5); 119.8 (d; Ph-C3,5); 118.4 (d; In-C6);
114.1 (d; In-C7); 97.1 (s; In-C3).

Das Ausgangsprodukt wurde wie folgt hergestellt.

15 2,3-Dihydro-2-oxo-N-phenyl-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-indol-1-carboxamid
800 mg (1.80 mmol) 1,3-Dihydro-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-2H-indol-2-on wer-
den in 10 ml abs. Toluol suspendiert, mit 260 mg (2.18 mmol) Phenylisocyanat in 2 ml abs.
Toluol versetzt und 2 Stunden zum Sieden erhitzt.

Die nach dem Abkühlen ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und dreimal mit je 2 ml
20 Diethylether gewaschen.

Das Rohprodukt wird abschließend aus Dichlormethan umkristallisiert.

Ausbeute: 910 mg farblose Kristalle (90 % d.Th.)

DC: R_f = 0.8 (PE : EE = 2 : 1)

Fp: 192-195 °C (Dichlormethan)

25 Mikroelementaranalyse

C₃₅H₂₆N₆O₂ * 0.70 H₂O (562.63)

	C	H	N
ber.	73.08	4.80	14.61
gef.	73.10	4.57	14.39

¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ(ppm): 8.17 (d; 1H; In-H7; ³J_{H7,H6} = 8.3Hz); 8.03 (d; 1H; In-H6; ³J_{H6,H7} = 8.3Hz); 7.98 (s;
1H; In-H4); 7.62 (d; 2H; Ph-H2,6; ³J_{H2,H3} = 7.8Hz); 7.50-7.32 (m; 11H;

TM-H2,4,6, Ph-H3,5); 7.21-7.03 (m; 7H; TM-H3,5, Ph-H4); 4.00 (s; 2H; In-H3,3').

2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethyl)-2-oxo-N-phenyl-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-indol-1-carboxamid

5 Zu einer Suspension von 200 mg (0.41 mmol) 2,3-Dihydro-2-oxo-N-phenyl-5-[2-(triphenylmethyl)-2H-tetrazol-5-yl]-1H-indol-1-carboxamid und 110 mg (0.85 mmol) N,N-Dimethyl-4-pyridinamin in 6 ml abs. DMF werden bei 0°C 63 mg (0.43 mmol) 2-Thiophencarbonsäurechlorid in 0.2 ml abs. DMF getropft und 2 Stunden gerührt.

10 Anschließend wird mit 5 ml 2n Salzsäure versetzt, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, dreimal mit je 2 ml Wasser und dreimal mit je 2 ml Aceton digeriert.

Ausbeute: 190 mg gelbe Kristalle (79 % d.Th.)

DC: $R_f = 0.6$ ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 20 : 1$)

Fp: 180-183 °C (2-Butanon)

15 Mikroelementaranalyse

$\text{C}_{40}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ (672.76)

	C	H	N
ber.	71.41	4.20	12.49
gef.	71.19	4.11	12.76

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO-d_6)

$\delta(\text{ppm})$: >10 (s; 1H; -NH-); 8.75 (s; 1H; In-H4); 8.37-8.18 (m; 2H; In-H7, Th-H3); 7.87 - 7.72 (m; 2H; In-H6, Th-H5); 7.62 (d; 2H; Ph-H2,6; $^3J_{\text{H2,H3}} = 7.8\text{Hz}$); 7.53-7.29 (m; 11H; TM-H2,4,6, Ph-H4); 7.24-7.05 (m; 8H; Th-H4, TM-H3,5, Ph-H4).

20

Beispiel 7:

2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethyl)-2-oxo-5-(2-thiazolyl)-1H-indol-1-carboxamid

25 Zu einer Suspension von 500 mg (1.92 mmol) 2,3-Dihydro-2-oxo-5-(2-thiazolyl)-1H-indol-1-carboxamid und 520 mg (4.24 mmol) N,N-Dimethyl-4-pyridinamin in 5 ml abs. DMF werden bei 0°C 311 mg (2.12 mmol) 2-Thiophencarbonsäurechlorid in 5 ml abs. DMF getropft und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt.

30 Das Reaktionsgemisch wird auf wässrige Essigsäure gegossen, eine halbe Stunde gerührt, die ausgefallenen Kristalle abzentrifugiert und zweimal mit je 5 ml Wasser digeriert. Das Rohprodukt wird aus Essigsäure umkristallisiert.

Ausbeute: 480 mg gelbe Kristalle (67% d.Th.)

DC: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=10:1$; $R_f=0.4$

Fp: Zers. ab 215°C (Essigsäure)

Mikroelementaranalyse:	MD97	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	55.27	3.00	11.37
$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$	gefunden:	55.11	3.09	11.14

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO-d_6)

- 5 δ (ppm) = 8.49 (bs, 1H, Th-H3); 8.22 (d, 1H, In-H7); 8.04 (bs, 1H, Th-H5); 7.92 (bs, 1H, In-H4); 7.87 (d, 1H, Ta-H5); 7.75 (d, 1H, In-H6); 7.69 (d, 1H, Ta-H4); 7.25 (dd, 1H, Th-H4)

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO-d_6)

- 10 δ (ppm) = 168.0 (2C); 166.6; 152.7; 143.1; 137.4; 136.4; 132.0; 131.3; 127.8; 127.4; 125.4; 123.1; 119.6; 118.5; 114.8; 100.4

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

[2-Nitro-5-(2-thiazolyl)phenyl]essigsäureethylester

- 15 6.50 g (25.4 mmol) (5-Brom-2-nitrophenyl)essigsäuremethylester, 13.0 g (34.7 mmol) Tributyl-(2-thiazolyl)-stannan, 475 mg (1.8 mmol) Triphenylphosphin und 200 mg (0.9 mmol) Palladiumdiacetat werden in 150 ml abs. DMF gelöst und unter Stickstoffatmosphäre 10 Stunden bei 90°C gerührt.

- 20 Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel bei 40°C/0.1 mbar abdestilliert und der Rückstand in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen, zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat / Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Das Rohprodukt wird mit Diethylether digeriert.

Ausbeute: 3.48 g fahlgelbe Kristalle (53 % d.Th.)

DC: $R_f = 0.3$ (PE : $\text{Et}_2\text{O} = 1 : 1$)

- 25 Fp: 130-131°C(Ether)

Mikroelementaranalyse

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (278.29)

	C	H	N
ber.	51.79	3.62	10.07
gef.	51.90	3.80	9.96

¹H-NMR: (CDCl₃)

δ(ppm): 8.20 (dd, 1H, Ph-H3); 8.02 (dd, 1H, Ph-H4); 8.00 (s, 1H, Ph-H6); 7.95 (d, 1H, Ta-H5); 7.48 (d, 1H, Ta-H4); 4.12 (s, 2H; -CH₂-); 3.73 (s, 3H; -OCH₃).

¹³C-NMR: (CDCl₃)

5 δ(ppm): 170.0; 164.9; 148.8; 144.5; 137.9; 131.0; 130.8; 126.2; 126.1; 121.0; 52.2; 39.6

1,3-Dihydro-5-(2-thiazolyl)-2H-indol-2-on

2.78 g (9.99 mmol) [2-Nitro-5-(2-thiazolyl)phenyl]essigsäuremethylester und 2.80 g (50 mmol)

Eisenpulver werden in 100 ml Eisessig bei 70°C 2 Stunden gerührt.

10 Anschließend wird die Essigsäure abdestilliert und der Rückstand zwischen ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Essigsäureethylester verteilt, über Hyflo filtriert, die organische Phase über Natriumsulfat / Aktivkohle getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abgezogen.

Der Rückstand wird durch Umkristallisieren aus Acetonitril gereinigt.

Ausbeute: 1.79 g farblose Kristalle (83% d.Th.)

15 DC: R_f = 0.2 (Et₂O)

Fp: 123-125°C (Acetonitril, Zers.)

Mikroelementaranalyse MD94

C₁₁H₈N₂OS (216.26)

	C	H	N
ber.	61.09	3.73	12.95
gef.	60.86	3.80	12.81

20 ¹H-NMR: (DMSO-d₆)

δ(ppm): 10.6 (s, 1H; -NH-); 7.83 (d, 1H, Ta-H5); 7.81-7.72 (m, 2H, In-H4,6); 7.64 (d, 1H, Ta-H4); 6.90 (d, 1H, In-H7); 3.59 (s, 1H, CH₂)

¹³C-NMR: (DMSO-d₆)

δ(ppm): 176.5; 167.6; 145.3; 143.4; 126.7; 126.6; 126.1; 122.3; 119.1; 109.5; 35.6

25

2,3-Dihydro-2-oxo-5-(2-thiazolyl)-1H-indol-1-carboxamid

Zu einer Suspension von 1.10 g (5.09 mmol) 1,3-Dihydro-5-(2-thiazolyl)-2H-indol-2-on in 50 ml absolutem Toluol werden unter Stickstoffatmosphäre 0.68 ml (5.34 mmol) Trichloracetylisocyanat getropft und 2 Stunden bei 80°C gerührt.

30 Nach dem Erkalten werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, mit Diethylether digeriert, in in einer Mischung aus 20 ml Wasser und 40 ml Essigsäure suspendiert und 3 Stunden bei 80°C gerührt.

Die Lösung wird über Aktivkohle filtriert, zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Diethylether digeriert und aus Essigsäure umkristallisiert.

Ausbeute: 785 mg farblose Kristalle (60% d. Th.)

DC: CHCl_3 :MeOH=10:1; R_f =0.5

Fp: 123-125°C (Essigsäure, Zers.)

Mikroelemtaranalyse:	MD96	C(%)	H(%)	N(%)
Summenformel:	berechnet:	55.59	3.50	16.21
$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	gefunden:	55.38	3.44	15.91

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- d_6)

- 5 δ (ppm) = 8.11 (d, 1H, In-H7); 8.00 (bs, 1H, NH_{2a}); 7.92-7.74 (m, 4H, Ta-H5, In-H4,6, NH_{2b}); 7.71 (d, 1H, Ta-H4); 3.90 (s, 2H, CH_2)

$^{13}\text{C-NMR}$: (DMSO- d_6)

- δ (ppm) = 176.8; 166.8; 151.9; 143.6; 143.0; 128.9; 125.7; 125.4; 121.7; 119.9; 115.7; 36.5

10

Beispiel A:

Humaner COX-2 Test

- Zellen einer humanen monocytoiden Zell-Linie werden mit LPS stimuliert (Brutschrank bei
- 15 37°C, 5% CO_2 angereicherte Atmosphäre und annähernd 100% Luftfeuchtigkeit), um COX-2 zu induzieren. Danach wird das Kulturmedium (RPMI 1640 angereichert mit 10% FCS, 2 mM Glutamin, 10 000 U/ml Penicillin, 10 ng/ml Streptomycin und 1 mM Pyruvat) erneuert und potentielle Hemmstoffe der Cyclooxygenase-2, gelöst in Kulturmedium oder in Phosphat gepufferte Saline oder in irgendeinem anderen Zellkultur-verträglichen Lösungsmittel, hinzuge-
- 20 fügt und eine halbe Stunde wie oben beschrieben inkubiert. Arachidonsäure wird hinzupipettiert und 15 Minuten weiter inkubiert. Der Kulturüberstand der Zellen wird abgehoben und auf seinen Gehalt an Produkten des Cyclooxygenasestoffwechsels (z.B. Prostaglandin E_2 , Prostaglandin F_{1a} , Thromboxan B_2) hin mittels ELISA gemessen.

25 Beispiel B:

Humaner Cox 1- Test

- Die Hemmung der Arachidonsäure-induzierten Aggregation von gewaschenen humanen Thrombozyten wurde als Testsystem für eine Abschätzung der Hemmung der Cyclooxygenase I verwendet. Die Testsubstanzen wurden einer Thrombozytensuspension bei 37°C zwei Minuten
- 30 vor Zugabe der Arachidonsäure (10 μM Endkonzentration) zugesetzt und der Aggregationsver-

lauf mittels Aggregometer registriert. Mit Hilfe einer Konzentrations-Wirkungskurve wurde die Konzentration der Testsubstanz bestimmt, bei der 50% Aggregation gemessen wurden (IC50).

Die Ergebnisse der beiden Tests, sowie die daraus ermittelte Selektivität ist in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle I

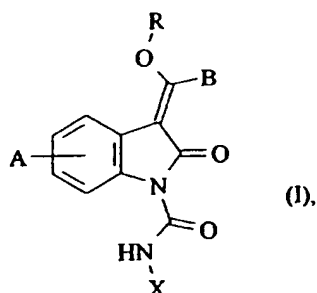
10

15

Verbindung nach Bsp.	COX I IC50 μ M	COX II IC50 μ M	COX I/COX II
1	0,260	0,049	5,31 !!!
2	0,480	0,064	7,5
3	0,770	0,034	22,65
4	0,260	0,054	4,81 !!!
Tenidap	0,160	0,700	4,57

Patentansprüche:

1. Neue heterocyclisch substituierte 1-Indolcarboxamide der allgemeinen Formel



5

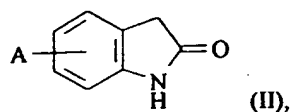
worin:

- A einen mono- oder polycyclischen 5-12 gliedrigen Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N bedeutet, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Nitro substituiert sein kann;
- 10 B einen mono- oder polycyclischen 5-12 gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Acetyl, Niederalkoxycarbonyl, Methylsulfonyl, Halogen, Cyano oder Nitro substituiert sein kann;
- X Wasserstoff oder einen mono- oder polycyclischen 5-12 gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest mit 1-4 Heteroatomen wie O, S oder N, der gegebenenfalls mit Niederalkyl, Perfluorniederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Nitro substituiert sein kann;
- 15 R Wasserstoff, $\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ \text{---} \text{O} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{---} \text{R}_2 \end{array}$, worin R_1 Niederalkyl und R_2 Niederalkyl, Aryl oder $-\text{OR}_3$ mit R_3 Niederalkyl, Cycloalkyl mit 4-8 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeuten; sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

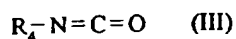
20

2. Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen A 2-Furanyl oder 2-Thienyl bedeutet.
3. Verbindungen nach Anspruch 2, bei denen X = H bedeutet.
- 25 4. 2,3-Dihydro-3-(hydroxy-2-thienylmethyl)-2-oxo-5-(2-thienyl)-1H-indol-1-carboxamid
5. 2,3-Dihydro-5-(2-furanyl)-3-(hydroxy-2-thienylmethyl)-2-oxo-1H-indol-1-carboxamid

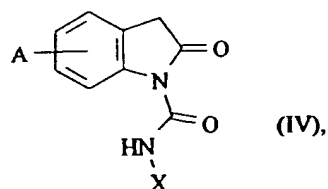
6. Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel



- 5 worin A obige Bedeutung hat, mit Verbindungen der allgemeinen Formel

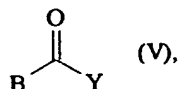


umsetzt, worin R_4 mit Ausnahme von H dieselbe Bedeutung wie X hat, für den Fall $X=H$ jedoch Trichloracetyl oder Chlorsulfonyl bedeutet, und in diesem Fall die genannte Schutzgruppe abspaltet. Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel



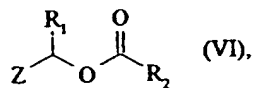
10

werden mit Verbindungen der allgemeinen Formel



worin B obige Bedeutung hat und Y Chlor, Brom oder 2-Imidazolyl bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit $R_1 = H$ umgesetzt und in ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze überführt oder mit Verbindungen der allgemeinen Formel

15



worin Z Chlor oder Brom bedeutet und R_1 und R_2 obige Bedeutung haben, zu den

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit $R =$ umgesetzt.

- 20 7. Pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, sowie deren Salze in Kombination mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

8. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 7, in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Verbindungen sowie Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
9. Verbindungen nach Anspruch 1, zur Verwendung als Wirkstoffe für Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungen und Schmerzzuständen.
10. Verbindungen nach Anspruch 1, als Antiinflammatorikum, Analgetikum und Antirheumatikum.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 96/04293

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D409/14 A61K31/40 C07D417/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 18194 A (PFIZER INC.) 18 August 1994 see claims ---	1,7-10
A	US 5 270 331 A (PFIZER INC.) 14 December 1993 see claims ---	1,7-10
A	US 4 721 712 A (PFIZER INC.) 26 January 1988 cited in the application see claims -----	1,7-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 January 1997

Date of mailing of the international search report

20.01.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. AI Application No

PCT/EP 96/04293

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9418194	18-08-94	AT-T- 145206	15-11-96
		CA-A- 2155664	18-08-94
		DE-D- 69305999	19-12-96
		EP-A- 0683777	29-11-95
		FI-A- 940568	10-08-94
		JP-T- 8502517	19-03-96

US-A-5270331	14-12-93	AP-A- 443	03-01-96
		AU-A- 5359894	15-08-94
		BR-A- 9307768	21-11-95
		CA-A- 2152919	04-08-94
		CN-A- 1097740	25-01-95
		CZ-A- 9501819	12-06-96
		EP-A- 0681580	15-11-95
		FI-A- 940365	27-07-94
		HR-A- 940034	31-08-96
		HU-A- 69689	28-09-95
		JP-T- 8501316	13-02-96
		NO-A- 952949	25-07-95
		NZ-A- 257278	25-09-96
		PL-A- 309989	13-11-95
		SI-A- 9300567	30-09-94
		SK-A- 91295	06-12-95
		WO-A- 9417061	04-08-94
		ZA-A- 9400463	24-07-95

US-A-4721712	26-01-88	EP-A- 0153818	04-09-85
		EP-A- 0276500	03-08-88
		AU-B- 552760	19-06-86
		AU-A- 3846785	15-08-85
		CA-A- 1255657	13-06-89
		CA-A- 1289556	24-09-91
EG-A- 17329	30-11-91		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 96/04293

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D409/14 A61K31/40 C07D417/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 18194 A (PFIZER INC.) 18. August 1994 siehe Ansprüche	1,7-10
A	US 5 270 331 A (PFIZER INC.) 14. Dezember 1993 siehe Ansprüche	1,7-10
A	US 4 721 712 A (PFIZER INC.) 26. Januar 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche	1,7-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"a" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Januar 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20.01.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2220 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 96/04293

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9418194	18-08-94	AT-T- 145206	15-11-96
		CA-A- 2155664	18-08-94
		DE-D- 69305999	19-12-96
		EP-A- 0683777	29-11-95
		FI-A- 940568	10-08-94
		JP-T- 8502517	19-03-96

US-A-5270331	14-12-93	AP-A- 443	03-01-96
		AU-A- 5359894	15-08-94
		BR-A- 9307768	21-11-95
		CA-A- 2152919	04-08-94
		CN-A- 1097740	25-01-95
		CZ-A- 9501819	12-06-96
		EP-A- 0681580	15-11-95
		FI-A- 940365	27-07-94
		HR-A- 940034	31-08-96
		HU-A- 69689	28-09-95
		JP-T- 8501316	13-02-96
		NO-A- 952949	25-07-95
		NZ-A- 257278	25-09-96
		PL-A- 309989	13-11-95
		SI-A- 9300567	30-09-94
		SK-A- 91295	06-12-95
		WO-A- 9417061	04-08-94
		ZA-A- 9400463	24-07-95

US-A-4721712	26-01-88	EP-A- 0153818	04-09-85
		EP-A- 0276500	03-08-88
		AU-B- 552760	19-06-86
		AU-A- 3846785	15-08-85
		CA-A- 1255657	13-06-89
		CA-A- 1289556	24-09-91
EG-A- 17329	30-11-91		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.